**TEMA 20. ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE.**

**1. AUTOTOLERANCIA INMUNOLÓGICA**

El **reconocimiento de lo propio** no se halla genéticamente determinado, sino que es un mecanismo que **el sistema inmunitario aprende durante la etapa embrionaria** del organismo. La **autotolerancia inmunológica** se adquiere durante el desarrollo embrionario: en esta fase las **células T y B que se unen a cualquier molécula se destruyen**.

Así, al inyectar células de bazo de un ratón en embriones de ratón, los ratones que sobrevivan pueden aceptar injertos procedentes de los ratones donantes, obteniendo, por ejemplo, zonas de piel negra injertada en ratones de piel blanca. Es una forma de engañar al sistema inmunitario: considera como propias moléculas ajenas.

**2. ALERGIAS (HIPERSENSIBILIDAD)**

Se trata de una **respuesta muy intensa del sistema inmunitario ante una sustancia extraña que normalmente es inofensiva**. Ante un antígeno, el individuo alérgico produce **grandes cantidades de Ig E** (tipo de anticuerpo que se produce normalmente en cantidades mínimas).

La reacción la desencadenan determinados tipos de polen, ácaros del polvo, algunos medicamentos, determinados alimentos, picaduras de insectos, etc. El alérgeno suele ser, en la mayor parte de los casos, una proteína.

La Ig E se une a las células del tejido conjuntivo que producen **histamina**, y esta se libera en grandes cantidades, lo que origina:

- Contracción de células musculares de los bronquios. La constricción y obstrucción de los bronquios provoca sensación de falta de aire y pitos al respirar.

- Estimulación de secreción de glándulas mucosas, acumulación de moco en vías respiratorias, consecuente congestión de las mismas y estornudos.

- Dilatación y aumento de permeabilidad de los vasos sanguíneos pequeños, que generan enrojecimiento e hinchazón. En situaciones extremas se produce una drástica caída de la presión arterial que, por falta de oxígeno en el corazón y cerebro, desencadena la muerte.

- Irritación de terminaciones nerviosas de la piel, que generan picores, erupciones cutáneas y dolores.

El conjunto de estos procesos recibe el nombre de **reacción anafiláctica**. La alergia puede generar desde molestias leves hasta desencadenar la muerte del individuo que la padece. El tratamiento de las alergias se realiza con antihistamínicos y, cuando la reacción es más grave, con corticoesteroides (agentes antiinflamatorios).

**12. ENFERMEDADES DE AUTOINMUNIDAD**

Entre las enfermedades de autoinmunidad, es decir, en las que **el sistema inmunitario ataca a componentes propios**, se encuentran:

** Esclerosis múltiple**. Las células T atacan las vainas de mielina que rodean a las neuronas del cerebro y médula espinal. En consecuencia, los anticuerpos revisten las vainas de mielina y los macrófagos arrancan fragmentos de estas vainas, provocando parálisis y, finalmente, la muerte.

** Artritis reumatoide**. Ataque del propio sistema inmunitario contra el revestimiento de las articulaciones y los tendones, o contra los cartílagos, generando inflamaciones, deformaciones, dolores o destrucción de las mismas.

Una de las causas de estas enfermedades es que las células que debían ser eliminadas o silenciadas en el timo durante el desarrollo embrionario, no fueron eliminadas, escapan y se dispersan por el organismo.

**13. INMUNODEFICIENCIAS. SIDA**

Las enfermedades por inmunodeficiencias son aquellas en las que el sistema inmunitario es poco activo y, por tanto, los que la padecen sufren numerosas infecciones que le pueden ocasionar la muerte. Entre todas estas enfermedades destaca por su importancia el SIDA y el síndrome de inmunodeficiencia congénita.

El **Síndrome de Inmunodeficiencia Congénita** se produce por carencia de células inmunológicas. Los niños que sufren esta enfermedad, **niños burbuja**, han de vivir en un medio estéril y, por tanto, evitar contacto con personas, animales y objetos que portan cualquier tipo de microorganismo. Uno de los tratamientos viables de esta enfermedad es el injerto de médula ósea capaz de formar células inmunocompetentes.

Un tipo de inmunodeficiencia congénita (enfermedad de **ADA**) se debe a una deficiencia genética que provoca un déficit en la enzima adenosindesaminasa (ADA) que impide la maduración de las células precursoras de linfocitos. La **terapia génica** ha podido curar esta enfermedad mediante trasferencia del gen ADA normal (incluido en retrovirus) a los linfocitos defectuosos obtenidos en cultivo, y posterior implante de estos linfocitos modificados en el enfermo.

El **Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida** (SIDA) está causado por el **Virus de la Inmunodeficiencia Humana** (VIH).

El **VIH** es un retrovirus formado por:

- Envoltura con doble capa lipídica y proteínas (algunas de origen humano), con espículas glucoproteicas formadas por la proteína gp120 y la proteína gp 41.

- Cápsida proteica hueca.

- Dos moléculas de ARN.

- Transcriptasa inversa, integrasa y otras proteínas en el interior de la cápsida.

EL VIH se une **mediante la gp120** a los **receptores** de los linfocitos T colaboradores (y algunas otras células como los macrófagos). La gp41 permite la fusión de la envoltura del virus con la de la célula y de esta manera la cápsida queda en el citoplasma, donde se rompe para liberar las moléculas de ARN y las enzimas que contiene. A partir de ese momento la transcriptasa inversa fabrica ADN vírico a partir del ARN, y el ADN vírico se dirige al núcleo para integrarse en los cromosomas celulares. A partir de ese ADN vírico se formarán, por transcripción, ARN víricos, parte de los cuales serán traducidos para formar las proteínas de virus y parte constituirán el material genético del mismo; finalmente estos componentes se ensamblan y, por gemación, salen de la célula infectada. El VIH mata los linfocitos T infectados.

Los macrófagos también son infectados y transportan el virus por todo el organismo.

La infección VIH produce una **profunda disfunción inmunitaria**. Las infecciones oportunistas son generalmente la causa de la muerte.

**Al principio de la infección** por VHI se produce una **intensa defensa inmunitaria**: las células B producen anticuerpos que neutralizan al virus y las células T destruyen las células infectadas. Aunque es posible que en una fase muy temprana el sistema inmunitario rechace el VIH, en cuanto aparecen anticuerpos en la sangre contra el VIH, la infección será permanente. Al principio el cuadro clínico es similar al de una gripe leve, y no suele durar más de unas semanas. Durante este tiempo hay gran cantidad de virus en la sangre y la enfermedad se transmite posiblemente con gran facilidad.

Luego la respuesta inmunitaria elimina los virus circulantes y gran parte de las células infectadas. Pero el virus persiste en algunas células, en las que se reproduce de forma lenta durante unos años. Este **estado de mero portador** (infectado pero sin presentar signos manifiestos de la enfermedad) suele durar de 7 a 11 años y durante el mismo la persona infectada no siente perturbaciones significativas.

Transcurridos varios años, el virus ha dañado con tal intensidad el sistema inmunitario (el número de linfocitos T ha disminuido espectacularmente) que las infecciones oportunistas provocan la muerte del enfermo.

La **enfermedad** se desarrolla por inmunodeficiencia, es decir, pérdida de la capacidad de defensa del sistema inmunitario lo que provoca infecciones generalizadas víricas, fúngicas y bacterianas (en piel, lengua, cavidad bucal, orificios urogenitales, tracto intestinal, hígado, hueso), cánceres (linfomas, cáncer de piel) y alteraciones del sistema nervioso central (que desencadenan pérdida de movilidad, de facultades intelectuales y demencia). Una vez manifestada la enfermedad, el índice de mortalidad es altísimo (en un periodo de 1 a 3 tres años).

Evolución

de la

infección por VHI

Linfocitos T

Anticuerpos anti VIH

Virus VIH

tiempo

La **transmisión del SIDA** se produce **por vía sanguínea o por contacto sexual**, por la sangre o por el semen (existen 135.000 macrófagos y 14.000 linfocitos T por eyaculación). Por ello, las **prácticas sexuales** (en las que el desgarro de las mucosas pone en contacto sangre y semen), la utilización de **jeringuillas compartidas**, las **transfusiones** sanguíneas y el **embarazo** permiten la transmisión de la enfermedad. No resulta extraño que la enfermedad se detectara en grupos que, en aquel momento, presentaban alto riesgo: homosexuales con alto grado de promiscuidad, drogadictos que utilizan jeringuillas, hemofílicos, hijos de madres con SIDA.

Tras el miedo y prejuicios morales que desencadenó la aparición del SIDA, numerosos y muy rigurosos estudios, con personas muy diferentes, demuestran que no se ha producido **ni un sólo caso de contagio por saliva, ni por toser, ni estornudar, ni por el agua, ni por los alimentos, ni por cohabitar en la misma casa o espacio,** **ni** **por insectos** (aunque el virus puede permanecer durante varios días con la sangre infectada, su concentración es mucho menor que en la sangre humana, y el VIH no se desarrolla en ellos).

**No hay país ni grupo social que sea inmune**; no se ha encontrado ningún grupo étnico resistente al VIH.

Las muertes por SIDA empezaron a descender en USA y Europa occidental en 1996, como consecuencia, posiblemente, de los potentes tratamientos que recibían los enfermos. Pero **la pandemia se extiende rápidamente por el Tercer Mundo**. Resulta evidente que allí donde existe un bajo nivel económico y cultural la enfermedad avanza (por ejemplo, en gran parte de Asia y África no existe control del SIDA de la sangre utilizada en las transfusiones). Existen actualmente **más de 30 millones de personas infectadas** por el virus y unas **16.000 personas más** de todo el mundo **resultan infectadas cada día**.

Las **medidas que hay que adoptar** para frenar la expansión de la enfermedad son la **utilización del preservativo** (dado que uno de los mayores factores de riesgo es el número de personas con las que se ha tenido contacto sexual, independientemente de la tendencia sexual que se practique), **esterilidad de agujas y jeringuillas**, y el **control de sangre**.

Existen numerosas y rigurosas investigaciones para desarrollar **fármacos y vacunas contra el SIDA**. Pero la labor es extremadamente difícil por varios motivos:

- La capacidad mutagénica del VIH es extraordinaria. La transcriptasa inversa del virus comete un error o mutación cada 2.000 nucleótidos incorporados y no los corrige; tan alta tasa de mutación determina que el virus no pare de generar formas proteicas diferentes. El virus confunde al sistema inmunitario cambiando sin cesar la secuencia de aminoácidos de la proteína gp 120.

- A los pocos meses, aparecen variantes de la transcriptasa inversa que fabrican ADN vírico incluso en presencia de fármacos antivíricos que la inhibían.

- El virus ataca a las células T, precisamente las encargadas de la defensa de nuestro cuerpo.

- El genoma del virus se incorpora al ADN humano y pasa desapercibido para el sistema inmunológico.

Se están ensayando diferentes estrategias (bloquear la transcriptasa inversa, bloquear la gp 120 con anticuerpos, bloquear los receptores de los linfocitos T con anticuerpos, etc.).

A la espera de una vacuna, que está aún lejos de obtenerse, la única forma de prevención es un cambio en las conductas sexuales y en las relativas a la inyección de drogas.

**14. VACUNAS**

Las vacunas constituyen **uno de los mayores logros de las ciencias biomédicas**. Han permitido erradicar la viruela y han protegido a cientos de miles de personas frente a la tuberculosis, poliomielitis, tétanos, sarampión, hepatitis A y B, etc.

Los antecedentes de la vacunación hay que buscarlos en el médico británico **Jenner** (1796) quien, con material postular de vacas que padecían la viruela vacuna (producida por un virus muy parecido al que produce la viruela humana), inoculó a varios individuos. Sorprendentemente estas personas no padecieron la enfermedad. Habló de vacunación (de vaca), pero no tuvo ninguna repercusión hasta un siglo más tarde.

**Pasteur**, en torno a 1885, atenuó varios tipos de cultivo virulentos haciéndolos pasar por varios hospedadores o sometiéndolos al calor. Propuso la vacunación como remedio terapéutico, tras preparar una vacuna contra el carbunco en las ovejas y otra para combatir la rabia en las personas.

**Behring**, discípulo de Koch, en 1891, inoculó bacilos de la difteria a conejos y ovejas, le extrajo el suero sanguíneo y comprobó su poder terapéutico al inyectárselo a niños que padecían difteria, dando origen de este modo a la **sueroterapia**. Hasta hace pocos años, la sueroterapia era una de las armas más poderosas para combatir las enfermedades infecciosas: la obtención de anticuerpos del suero de animales (generalmente caballos) a los que previamente se les había inoculado el germen, y su inyección en la persona enferma. Actualmente la utilización se sueros ha sido sustituida por la anticuerpos purificados o la de fármacos determinados.

Evidentemente, la vacunación se utiliza como **medida profiláctica** (prevención de la enfermedad) y la **sueroterapia** como **medida terapéutica** (curación de la enfermedad).

La vacunación **confiere protección porque induce una respuesta inmunitaria que da lugar a la formación de células de memoria que podrán responder con mayor rapidez e intensidad cuando aparezca el antígeno** utilizado.

La **preparación de vacunas** a partir de microorganismos muertos o atenuados desencadena, en algunas ocasiones, la enfermedad pues persisten algunos microorganismos vivos o poco atenuados. Las nuevas técnicas de **biología molecular** han resuelto el problema: se prepara la vacuna con **sólo el antígeno específico**.

Actualmente existen:

**- Vacunas muertas**, es decir, con patógenos muertos (como la de la hepatitis A).

**- Vacunas vivas atenuadas**, es decir, con patógenos atenuados (como la del sarampión).

**- Vacunas subunitarias**, es decir, con sólo los antígenos purificados del patógeno (como la de la hepatitis B). Dicha vacuna se obtiene al **clonar en el genoma de la levadura el gen que codifica la proteína de la superficie del virus de la hepatitis B**: la levadura produce grandes cantidades de este antígeno y la vacuna se administra actualmente a millones de personas en todo el mundo. La enfermedad está desapareciendo.

**Existen muchas enfermedades mortales** (paludismo, sida, hepatitis C) **para las que no existen todavía vacunas**.

Se utilizan **fármacos que reducen la respuesta inmunitaria** para evitar el rechazo de órganos transplantados y tratar las enfermedades autoinmunes y alergias, y **fármacos que intensifican el ataque del sistema inmunitario** para tratar el cáncer y el SIDA. Así, se utilizan moléculas sintéticas híbridas formadas por un superantígeno (generalmente proteína bacteriana con una gran capacidad antigénica) unido a un anticuerpo antitumoral; las células T atacan, gracias al superantígeno, a las células tumorales.